INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) 1	Internationale	Patentklassi	ifikation 6

C07D 277/24, A61K 31/425, C07D 277/30, 417/04, A61K 31/44, C07D 277/26, 417/06

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08830

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

5. März 1998 (05.03.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/04422

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 1997 (13.08.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 34 408.5

26. August 1996 (26.08.96)

DE

96113739.5

28. August 1996 (28.08.96)

EP

(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht

worden ist:

AT usw.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM-SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE). THIBAUT, Ulrich; Egger Wiese 14, D-78464 Konstanz (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Flurweg 3a, D-78464 Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5, D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÄR, Thomas [DE/DE]; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

- (54) Title: THIAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS SELECTIVE INHIBITORS OF PDE-IV
- (54) Bezeichnung: THIAZOL-DERIVATE ALS SELEKTIVE INHIBITOREN DER PDE-IV
- (57) Abstract

Compounds having the formula (I), in which R1, R2, R3, R4 and π have the meanings given in the description, effective new bronchotherapeutic agents.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen Formel (I), worin RI. R2, R3, R4 und n die der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakci
Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugostawische	TM	Turkmenistan
Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
Kanada	ŧΤ	Italien	MX	Mexiko		Amerika
Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
Kongo	KE	Kenia	NL.	Niederlande	VN	Vietnam
Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
Kamerun		Korea	PL	Polen		
China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien		
Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
	Armenien Österreich Australien Aserbaidschan Bosniedos Belgien Burkina Faso Bulgarien Benin Brasilien Belarus Kanada Zentralafrikanische Republik Kongo Schweiz Côte d'Ivoire Kamerun China Kuba Tschechische Republik Deutschland Dänemark	Armenien FI Osterreich FR Australien GA Aserbaidschan GB Bosnien-Herzegowina GE Barbados GH Belgien GN Burkina Faso GR Bulgarien IIU Benin IE Brasilien IL Belarus IS Kanada IT Zentralafrikanische Republik JP Kongo KE Schweiz KG Côte d'Ivoire KP Kamerun China KR Kuba KZ Tschechische Republik LC Deutschland LI Dänemark LK	Armenien PI Finnland Osterreich FR Frankreich Australien GA Gabun Aserbaidschan GB Vereinigtes Königreich Bosnien-Herzegowina GE Georgien Barbados GH Ghana Belgien GN Guinea Burkina Faso GR Griechenland Bulgarien IIU Ungarn Benin IE Irland Brasilien IL Israel Belarus IS Island Kanada IT Italien Zentralafrikanische Republik JP Japan Kongo KE Kenia Schweiz KG Kirgisistan Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik Kamerun China KR Republik Korea Kuba KZ Kasachstan Tschechische Republik LC St. Lucia Deutschland Dänemark LK Sri Lanka	Armenien FI Finnland LT Osterreich FR Frankreich LU Australien GA Gabun LV Aserbaidschan GB Vereinigtes Königreich MC Bosnien-Herzegowina GE Georgien MD Barbados GH Ghana MG Belgien GN Guinea MK Burkina Faso GR Griechenland Bulgarien IIU Ungarn ML Benin IE Irland MN Brasilien IIL Israel MR Belarus IS Island MW Kanada IT Italien MX Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Kongo KE Kenia NI Schweiz KG Kirgisistan NO Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Kamerun KR Republik Korea PT Kuba KZ Kasachstan RO Datemark LK Sri Lanka SE	Armenien PI Finnland LT Litauen Osterreich FR Frankreich LU Luxemburg Australien GA Gabun LV Lettland Aserbaidschan GB Vereinigtes Königreich MC Monaco Bosnien-Herzegowina GE Georgien MD Republik Moldau Barbados GH Ghana MG Madagaskar Belgien GN Guinea MK Die ehemalige jugoslawische Burkina Faso GR Griechenland Republik Mazedonien Bulgarien IIU Ungarn ML Mali Benin IE Irland MN Mongotei Brasilien II Israel MR Mauretanien Belarus IS Island MW Malawi Kanada IT Italien MX Mexiko Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Niger Kongo KE Kenia NL Niederlande Schweiz KG Kirgisistan NO Norwegen Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Neuseeland Kamerun KR Republik Korea PL Polen China KR Republik Korea PT Portugal Kuba KZ Kasachstan RO Rumānien Tschechische Republik LC St. Lucia RU Russische Föderation Deutschland LI Liechtenstein SD Sudan Dānemark LK Sri Lanka SE Schweden	Armenien PI Finnland LT Litauen SK Osterreich FR Frankreich LU Luxemburg SN Australien GA Gabun LV Lettland SZ Aserbaidschan GB Vereinigtes Königreich MC Monaco TD Bosnien-Herzegowina GE Georgien MD Republik Moldau TG Barbados GH Ghana MG Madagaskar TJ Belgien GN Guinea MK Die ehemalige jugoslawische TM Burkina Faso GR Griechenland Republik Mazedonien TR Bulgarien IIU Ungarn ML Mali TT Benin IE Irland MN Mongolei UA Brasilien IL Israel MR Mauretanien UG Belarus IS Island MW Malawi US Kanada IT Italien MX Mexiko Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Niger UZ Kongo KE Kenia NI. Niederlande VN Schweiz KG Kirgisistan NO Norwegen YU Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Neuseeland ZW Kamerun KR Republik Korea PL Polen China KR Republik Korea PT Portugal Kuba KZ Kasachstan RO Rumänien Tschechische Republik LC St. Lucia RU Russische Föderation Deutschland LI Liechtenstein SD Sudan Dänemark LK Sri Lanka SE Schweden

THIAZOL-DERIVATE ALS SELEKTIVE INHIBITOREN DER PDE-IV

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Thiazol-Derivate, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

In der japanischen Patentschrift JP 46-15935 werden substituierte 4-(Carboxyphenyl)thiazole und ihre Verwendung zur Behandlung von Thrombose, Arteriosklerose, Magengeschwüren und Hypersekretion beschrieben. In den europäischen Patentanmeldungen EP 0 513 387 und EP 0 600 092 werden unter anderem 2-(substituiertes Phenyl)thiazolderivate und ihre Verwendung als Inhibitoren der Sauerstoffradikalfreisetzung durch Neutrophile beschrieben. Die Verbindungen werden daher als geeignet zur Behandlung akut entzündlicher Prozesse wie tschämien und Reperfusionsschäden beschrieben.

In der internationalen Patentanmeldung WO94/12461 werden 4-substituierte Catecholdiether, die in 4-Position unter anderem mit Thiazolderivaten substituiert sind, und ihre Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase IV beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die neuen, nachfolgend näher beschriebenen Thiazol-Derivate, die sich von den vorveröffentlichten Thiazolen insbesondere durch die Substituenten am 2-Phenylring und durch die Substituenten in 4-Position des Thiazolrings unterscheiden, selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase IV sind.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt), worin

- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy, 2-Indanyloxy, 2-Tetrahydro-naphthalinyloxy oder 2-Norbornanyloxy bedeutet,

- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- einen durch R41, R42 und R43 substituierten Phenylring bedeutet, einen durch R44, R45 und R46 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Thiophen und Furan oder einen durch R44 und R45 substituierten Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Al
- R43 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R46 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- n 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei n nicht 1 oder 2 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

- 1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält. Als Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen seien hierbei beispielsweise genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethylund der Methylrest.
- 3-5C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt. 3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cyclopentyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Phenyl-1-4C-alkoxy steht für einen der oben genannten 1-4C-Alkoxyreste, der durch den Phenylrest substituiert ist. Beispielhaft genannt seien der Benzyloxy- und der Phenethoxyrest.

Halogen im Sinne der Erfindung sind Fluor, Chlor, Brom und Jod.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Als Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste seien beispielsweise der Methylamino-, der Dimethylamino-, der Ethylamino-, der Diethylamino-, der Propylamino- und der Isopropylaminorest genannt.

Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste gebunden ist. Beispielhaft genannt seien der Methylaminocarbonyl-, der Dimethylaminocarbonyl- und der Ethylaminocarbonylrest.

Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste gebunden ist. Beispielhaft genannt seien der Methylaminosulfonyl-, der Dimethylaminosulfonyl- und der Ethylaminosulfonylrest.

Als 1-4C-Alkylcarbonylaminorest sei beispielsweise der Acetylaminorest (-NH-CO-CH₃) genannt.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxycarbonyle (cH₃O-CO-) und der Ethoxycarbonylrest (cH₃CH₂O-CO-) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetylrest (CH₃CO-) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyloxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen 1-4C-Alkylcarbonylrest. Beispielsweise sei der Acetoxyrest (CH₃CO-O-) genannt.

Hydroxy-1-4C-alkyl steht für vorstehend genannte 1-4C-Alkylreste, die durch eine Hydroxylgruppe substituiert sind. Beispielsweise seien der Hydroxyethyl- und der Hydroxymethylrest genannt.

1-4C-Alkylsulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Methylsulfonylrest (CH₃SO₂-) genannt.

1-4C-Alkoxysulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxysulfonyl- (CH₃O-SO₂-) und der Ethoxysulfonylrest (CH₃CH₂O-SO₂-) genannt.

Die Anknüpfung des Substituenten R4 an den Rest der Verbindungen der Formel I kann über jede geeignete Ringposition des Phenylrings bzw. des Heterocyclus erfolgen, wobei die Anknüpfung der Heterocyclen nicht über ein Ringheteroatom erfolgt.

Beispielhaft für R4 seien die Reste Phenyl, 4-Acetamido-2-hydroxyphenyl, 6-Acetamido-3-nitrophenyl, 3-Acetoxyphenyl, 5-Acetyl-2,4-dihydroxyphenyl, 3-Acetylphenyl, 3-Amino-4-hydroxyphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3,5-Diaminophenyl, 2-Brom-4-carboxy-5-hydroxyphenyl, 2-Carboxy-5-chlorphenyl, 3-Carboxy-4-hydroxyphenyl, 2-Carboxyphenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl, 3,5-Diacetoxyphenyl, 3,5-Diacetylphenyl, 2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxy-3-carboxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Hydroxy-5-cyanophenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methylphenyl, 4-Hydroxy-3-nitrophenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 2-Sulfophenyl, 3-Sulfophenyl, 4-Sulfophenyl, 2,3,4-Trihydroxyphenyl, 2-Ethoxycarbonylphenyl, 3-Ethoxycarbonylphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 2-Carbamoylphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 2-Sulfamoylphenyl, 3-Sulfamoylphenyl, 4-Sulfamoylphenyl, 3-Acetamido-4-hydroxyphenyl, 3,5-Dinitro-4-hydroxyphenyl, 3,5-Dimethyl-4-hydroxyphenyl, 2,4-Diacetoxyphenyl, 3,5-Dichlor-4-aminophenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Methoxycarbonyl-5-nitrophenyl, 2-Methoxycarbonyl-3-nitrophenyl, 2-Amino-3-brom-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methylcarbonyloxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Methylcarbonyloxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-5-methoxycar-3-Methoxycarbonyl-4-hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-3-nitro-5-methoxycarbonylphenyl, bonylphenyl. 3-Nitro-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-3-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxy-4-methoxycarbonylphenyl, 3-Methyl-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-acetamidophenyl, 3-Ethyl-4-hydroxyphenyl, 3-Chlor-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 3-Carboxy-4-acetoxyphenyl, 2-Hydroxy-3-propyl-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-

4-hydroxy-5-propylphenyl, 2-Methyl-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Ethyl-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Hydroxymethyl-4-hydroxyphenyl, 3-Brom-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Cyano-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3,4-Dihydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Acetamido-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3,5-Dicarboxy-4-hydroxyphenyl, 3-Hydroxymethyl-4-dimethylaminophenyl, 3-Hydroxymethyl-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-methoxyphenyl, 3-Carboxy-4-dimethylaminophenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-dimethylaminophenyl, 3-Acetamido-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Ethylamino-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Methyl-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-3methoxycarbonyl-6-methylphenyl, 3-Brom-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dihydroxyphenyl, 2,6-Dihydroxyphenyl, 3-Nitro-4-acetamidophenyl, 3,4-Diacetamidophenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3,5-Diamino-4-hydroxyphenyl, 4-Fluorphenyl, 2,4,6-Trihydroxyphenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 3,5-Diacetamidophenyl, 4-Cyanophenyl, 3,5-Dimethylaminophenyl, 4-Methylphenyl, 3,4-Diacetoxyphenyl, 3-Amino-4-carboxyphenyl, 3-Carbamoyl-4-hydroxyphenyl, 3-Methoxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Carboxy-5-methoxyphenyl, 3-Amino-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Nitro-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-5-aminophenyl, 2-Hydroxy-3-carboxyphenyl, 3-Methyl-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-4-methoxyphenyl, 3-Amino-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Amino-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Chlor-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 2-Hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-4-acetamidophenyl, 3-Carboxy-4-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)phenyl, 3-Carboxy-4-aminophenyl, 3-Hydroxy-5-carboxyphenyl, 3,5-Dihydroxy-4-carboxyphenyl, 2,4-Dihydroxy-5-carboxyphenyl, 2-Methoxy-5-carboxyphenyl, 2-Hydroxy-3-nitro-5-carboxyphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)phenyl, 3-Ethoxycarbonyl-4-acetamidophenyl, 3-Methoxycarbonyl-5-hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-acetamido-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Methoxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Sulfo-4-methoxyphenyl, 5-Methoxycarbonylpyrrol-2-yl, 5-Methoxycarbonylfuran-2-yl, 2-Ethoxycarbonyl-4-methylpyridin-6-yl, 5-Ethoxycarbonylthiophen-2-yl, 3-Methoxycarbonylpyridin-5-yl, 4-Cyanopyridin-2-yl, 2-Methyl-3-carbamoylpyridin-5-yl, 2-Methoxycarbonylpyridin-4-yl, 2-Methoxycarbonylpyridin-5-yl, 2,6-Dimethyl-3-carbamoylpyridin-5-yl, Indol-2-yl, 5-Carboxypyrrol-2-yl, 6-Carboxypyridin-2-yl, 6-Ethoxycarbonylpyridin-2-yl, 5-Carboxyfuran-2-yl, 6-Hydroxymethylpyridin-2-yl, 2-Carboxy-4-methylpyridin-6-yl, 5-Carboxythiophen-2-yl, 4-Ethoxycarbonylthiazol-2-yl, 4-Carboxythiazol-2-yl, 4-Carboxy-5-methylthiazol-2-yl, 3-Carboxypyridin-5-yl, 4-Carboxypyridin-2-yl, 5-Carboxypyridin-2-yl, 3-Carboxypyridin-2-yl, 2-Carboxypyridin-4-yl, 2-Carboxypyridin-5-yl, 2-Methyl-3-carboxypyridin-5-yl, 2,6-Dimethyl-3-carboxypyridin-5-yl, 4-Methyl-5-methoxycarbonylthiazol-2-yl, 5-Carboxypyrimidin-2-yl, 6-Carboxypyrazin-2-yl, 4-Carboxypyrrol-2-yl, 4-Carboxyfuran-2-yl, 5-Carboxyfuran-3-yl, 4-Carboxythiophen-3-yl, 5-Carboxythiophen-3-yl, 5-Carboxythiazol-2-yl, 4-Methyl-6-hydroxymethylpyridin-2-yl-N-oxid, 2-Methylpyridin-2-yl-N-oxid, Pyridin-4-yl-N-oxid, 6-Chlorpyridin-2-yl, Pyridin-2-yl-N-oxid, 4-Carboxy-6-ethoxycarbonylpyridin-2-yl, Pyrazin-2-yl-4-oxid, Pyrazin-2-yl-1,4-dioxid, Pyrimidin-2-yl-1-oxid, 2-Acetamido-3-carboxythiophen-5-yl, 3-Acetylpyrid-2-yl, 2-Amino-3-ethoxycarbonylthiophen-5-yl, 2-Amino-4-methylpyrimid-5-yl, 4-Aminopyrid-3-yl, 5-Cyano-4-hydroxy-2-methylpyrid-3-yl, 5-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-methylpyrid-3-yl, 3-Ethoxycarbonyl-5-methylisoxazol-4-yl, 3-Ethoxycarbonylisoxazol-5-yl, 2-Methylaminothiazol-5-yl, 3-Methylpyridin-2-yl, 4-Methylpyridin-2-yl, 2-Methylpyrimidin-4-yl, 5-Hydroxypyridin-2-yl,

3-Chlorpyridin-4-yl, Pyrazin-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 6-Ethoxycarbonyl-5-hydroxypyridin-2-yl, Pyrimidin-2-yl, 6-Carboxy-5-hydroxypyridin-2-yl, 6-Hydroxymethyl-4-methylpyridin-2-yl, 2-Methyl-pyridin-4-yl, 2-Cyanopyridin-4-yl, 2-Acetoxypyridin-4-yl, 3-Nitro-6-methoxycarbonylpyridin-2-yl, 3-Acetyl-4-ethoxycarbonylpyridin-5-yl, 2-Methoxy-3,4-dimethoxycarbonylpyridin-6-yl, 2-Furyl, 4-Chlorpyridin-2-yl, 2-Hydroxymethylpyridin-4-yl, 3-Methoxycarbonylpyridin-2-yl, 5-Ethoxycarbonylimidazol-2-yl, 5-Carboxypyrazin-2-yl, 4-Carboxypyrimidin-2-yl, 5-Carboxyimidazol-2-yl, 4-Fluor-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Methoxy-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Amino-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Dimethylamino-6-carboxypyridin-2-yl, 4,6-Dicarboxypyridin-2-yl, 3-Carboxypyrazin-2-yl, 3-Cyanopyrazin-2-yl, 5-Cyanopyrazin-2-yl, 6-Cyanopyridin-2-yl, 6-Cyanopyridin-2-yl und 3-Carboxy-4-hydroxy-7-chlorchinolin-2-yl genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wassertösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy oder 2-indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

- einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Pyrazol, Imidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
- n 0 oder 1 bedeutet.

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet.

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder Phenyl-1-4C-alkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol und Indolizin, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,

PCT/EP97/04422

- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

8

O oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline und Isochinoline und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-5C-Cycloalkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet.
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 und R45 substituiertes Pyridin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
- 0 oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 Cyclopentyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin dar-R4 stellt, wobei

- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy bedeuten,
- n 0 oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 Methoxy bedeutet,
- R2 Cyclopentyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und
- R44 Wasserstoff bedeuten,
- n 0 oder 1 bedeutet.

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z die Gruppe -C(S)-NH₂ bedeutet mit Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Welche Abgangsgruppen Y geeignet sind, Ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Beispielsweise wird von geeigneten Verbindungen der Formel III ausgegangen, in denen Y die Bedeutung Halogen insbesondere Brom oder Chlor hat. Im übrigen erfolgt die Umsetzung auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise (z.B. wie in EP 0 513 387 und EP 0 600 092 beschrieben) in einem geeigneten Lösungsmittel und in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, vorzugsweise bei Reaktionstemperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und bei Reaktionszeiten zwischen einer Stunde und zwei Tagen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol, cyclische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe

lenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform, polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid oder gewünschtenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel. Bevorzugte Basen die Verwendung finden sind Stickstoffbasen wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Die Basen können dabei im äquimolaren Verhältnis (bezogen auf Verbindungen der Formel III) oder vorzugsweise im Überschuß zugesetzt werden.

Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I auch durch Anwendung dem Fachmann bekannter Methoden in andere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Beispielhaft sei die Herstellung von Carbonsäureamiden der Formel I aus den entsprechenden Carbonsäuren der Formel I genannt. Dazu können die Carbonsäuren der Formel I mit geeigneten Aminen in einer Weise, wie sie dem Fachmann zur Synthese von Carbonsäureamiden bekannt ist, umgesetzt werden. Gewünschtenfalls wird die Carbonsäure der Formel I vor der Aminolyse in ein geeignet aktiviertes Derivat, beispielsweise ein entsprechendes Säurehalogenid übergeführt. Als geeignete Amine die eingesetzt werden können seien beispielsweise Ammoniak, Methylamin oder Ethylamin genannt. Beispielhaft sei auch die Herstellung von Carbonsäuren der Formel I aus entsprechenden Estern der Formel I erwähnt, beispielsweise durch Verseifung auf eine dem Fachmann bekannte Weise.

Gewünschtenfalls können auch erhaltene Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline, Benzimidazole und insbesondere Pyridine der Formel I in die entsprechenden N-Oxide oder deren Salze übergeführt werden.

Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann ebenfalls vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von m-Chlorperoxibenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt wer-

WO 98/08830

PCT/EP97/04422

11

den können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die Verbindungen der Formel II, worin Z die Gruppe -C(S)-NH₂ bedeutet, können auf dem Fachmann bekannte Weise, zum Beispiel durch Addition von Schwefelwasserstoff an Verbindungen der Formel II, worin Z eine Nitrilgruppe (-CN) darstellt, hergestellt werden [z.B. wie beschrieben in: W. Christ, D. Rakow, S. Strauss, J. Heterocycl. Chem. 11, 397 (1974)].

Die Verbindungen der Formel II, worin Z eine Nitrilgruppe bedeutet, können beispielsweise wie in der Literatur beschrieben [z.B.: E. Vorwinkel, J. Bartel, Chem. Ber. 107, 1221-1227 (1974)] aus den entsprechenden Verbindungen der Formel II, in denen Z die Bedeutung Formyl (-CHO) hat, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel II, worin R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen besitzen und Z die Bedeutung Formyl hat, sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III, in denen R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, n = 0 ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, sind entweder bekannt (z.B. aus EP 0 513 387 und EP 0 600 092) oder können auf bekannte Weise erhalten werden, beispielsweise durch Chlorierung respektive Bromierung entsprechender Verbindungen der Formel III, worin Y die Bedeutung Wasserstoff hat.

Die Verbindungen der Formel III, in denen R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, n=1 oder 2 ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, sind entweder bekannt oder können mit Hilfe von dem Fachmann vertrauten und in der Fachliteratur beschriebenen Methoden erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel R4- $(CH_2)_n$ -Mg-L, worin R4 die oben genannten Bedeutungen hat, n 1 oder 2 bedeutet und L Halogen, insbesondere Brom bedeutet mit Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R3 die oben genannten Bedeutungen hat, Y eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor oder Brom) bedeutet und X eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor oder Brom) bedeutet.

Verbindungen der Formel R4-(CH₂)_n-Mg-L, worin n 1 oder 2 bedeutet, sind aus entsprechenden Verbindungen der Formel R4-(CH₂)_n-L durch Umsetzung mit Magnesium zugänglich.

Alternativ können Verbindungen der Formel III, in denen R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, R3 Wasserstoff und Y insbesondere Chlor oder Brom bedeutet auch durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IIIa (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor oder

Brom bedeutet, mit Diazomethan und anschließender Behandlung mit HCI beziehungsweise HBr erhalten werden.

12

Die Verbindungen der Formel III, in denen R3 die oben angegebenen Bedeutungen hat, R4 einen der oben genannten durch R44, R45 und R46, bzw. durch R44 und R45 substituierten Heterocyclen, insbesondere Pyridin, darstellt, n = 1 ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, können zum Beispiel durch Umsetzung entsprechender Verbindungen der Formel M-CH₂-R4, worin M ein geeignetes Metallatom, beispielsweise Lithium darstellt, mit Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R3 die oben genannten Bedeutungen hat, Y eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet und X eine geeignete Abgangsgruppe, beispielsweise Halogen (insbesondere Chlor oder Brom) oder 1-4C-Alkoxy (insbesondere Methoxy oder Ethoxy) bedeutet, erhalten werden. Die Umsetzung erfolgt im übrigen auf eine dem Fachmann vertraute Weise, beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Verbindungen der Formel M-CH₂-R4, worin M die Bedeutung Lithium hat, sind beispielsweise durch Umsetzung geeigneter Verbindungen der Formel H₃C-R4 mit einer Alkyllithiumverbindung, beispielsweise Butyllithium unter üblichen Reaktionsbedingungen zugänglich.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, Min. für Minute(n), Tol. für Toluol, EA für Ethylacetat, AcOH für Essigsäure, PE für Petrolether und DMF für Dimethylformamid. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele

Endprodukte

1. <u>2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-phenylthiazol</u>

330 mg (2,1 mmol) Chloracetophenon werden geschmolzen und zusammen mit 503 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid in 40 ml Ethanol 9 h am Rückfluß gekocht. Man engt ein, nimmt in Ethylacetat auf, schüttelt zweimal mit 2 N NaOH und ges. NaCl-Lösung und trocknet über MgSO₄. Umkristallisation aus Methanol liefert 470 mg (67 %) der Titelverbindung vom Schmp. 67-69°C.

2. <u>2-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzoesäure</u>

2,1 g (8,27 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid, 2,2 g (9,09 mmol) 2-Bromacetyl-benzoesäure und 2,0 ml (18,18 mmol) N-Methylmorpholin werden 12 h bei RT in 70 ml Ethanol gerührt. Man engt ein, nimmt in Wasser auf und extrahiert zuerst bei pH 10, dann bei pH 1 mit Ethylacetat. Die organische Phase der sauren Extraktion wird getrocknet, eingeengt und der harzige Rückstand über Kieselgel (Tol:EA:AcOH = 9:0,9:0,1) chromatographiert. Man erhält 240 mg (7 %) der Titelverbindung vom Schmp. 143-147°C.

3. 3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzoesäure Hydrochlorid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid, 550 mg (2,2 mmol) 3-Bromacetyl-benzoesäure und 0,5 ml (ca. 35 mmol) Triethylamin werden 2 h bei RT in 20 ml Ethanol gerührt. Man engt ein, nimmt in Wasser auf, säuert an und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der harzige Rückstand mit verdünnter Essigsäure verrieben. Man chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Tol:EA:AcOH = 45:5:1). Die reinen Produktfraktionen werden eingeengt und der Rückstand mit 20 ml 0,5 N HCl verrieben. Man erhält 380 mg (44 %) der Titelverbindung vom Schmp. 169-172°C.

4. <u>3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzoesäureethylester Hydrochlo-rid</u>

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid und 535 mg (2,2 mmol) 3-Bromacetyl-benzoesäure werden in 20 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach einer weiteren Zugabe von 251 mg (1,0 mmol) des Thioamids läßt man weitere 2 h kochen. Das Reaktionsgemisch

wird eingeengt, alkalisch ausgeschüttelt und über Kieselgel chromatographiert (Tol:EA = 10:1). Die produkthaltigen Fraktionen werden eingeengt, in 5 ml Ethylacetat aufgenommen und mit etherischer HCl behandelt. Es fallen 160 mg (19 %) der Titelverbindung als amorpher Feststoff an.

5. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-y[]-benzoesäure

3,85 g (15,3 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid, 3,72 g (15,3 mmol) 4-Bromacetyl-benzoesäure und 5,1 ml (45,9 mmol) N-Methylmorpholin werden in 70 ml Ethanol 1 h zum Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 4,4 g (73 %) der Titelverbindung vom Schmp. 228°C.

6. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzamid

600 mg (1,64 mmol) der Verbindung 5 werden in 3 ml Thionylchlorid 30 Min. zum Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 5 ml Aceton aufgenommen. Nach Zutropfen von 10 ml konz. Ammoniak wird 10 Min. nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Aceton nachgewaschen. Man erhält 384 mg (59 %) der Titelverbindung vom Schmp. 228°C.

7. 2-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-pyridin Hydrochlorid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid und 560 mg (2,0 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-2-yl)-ethanon Hydrobromid werden in 20 ml Ethanol bei 40°C gerührt. Nach 1 h setzt man weitere 280 mg (1,0 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-2-yl)-ethanon Hydrobromid zu und rührt nochmals 2 h bei 40°C. Man engt ein, nimmt in Ethylacetat auf und schüttelt mit 0,5 N NaOH. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Das Hydrochlorid wird aus einem Gemisch aus Aceton und 6 N HCl kristallisiert. Man erhält 108 mg (14 %) der Titelverbindung vom Schmp. 143-145° C.

8. 3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-pyridin

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid, 560 mg (2,0 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-3-yl)-ethanon Hydrobromid und 0,28 ml (2,0 mmol) Triethylamin werden in 20 ml Ethanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf und schüttelt basisch aus. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und aus 15 ml 60%igem Methanol kristallisiert. Man erhält 390 mg (55 %) der Titelverbindung vom Schmp. 96-98°C.

9. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-pyridin Hydrochlorid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid und 560 mg (2,0 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-4-yl)-ethanon Hydrobromid werden in 20 ml Ethanol 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird eingeengt und in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit 2 N NaOH, trocknet über MgSO₄ und engt ein. Das Hydrochlorid kristallisiert in der Siedehitze aus 15 ml Ethanol unter Zusatz von 5 ml 2 N HCI. Es werden 479 mg (59 %) der Titelverbindung erhalten (Schmp. 221°C).

10. <u>2-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-phenol</u>

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid und 340 mg (2,0 mmol) α-Chlor-2-hydroxyacetophenon werden in 20 ml Ethanol 8 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt in Ethylacetat auf und wäscht mit 0,5 N NaOH. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Den harzigen Rückstand kristallisiert man aus 5 ml Ethanol um und erhält 600 mg (80 %) der Titelverbindung vom Schmp. 99-100°C.

11. 3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-phenol

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid und 500 mg (2,0 mmol) α-Brom-3-hydroxyacetophenon werden in 40 ml Ethanol 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeengt und der Rückstand zwischen 2 N NaOH und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, den Rückstand nimmt man in 10 ml Aceton auf und fällt das Hydrochlorid mit etherischer HCl. Man erhält 670 mg (84 %) der Titelverbindung vom Schmp. 145°C.

12. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-phenol Hydrobromid

584 mg (2,30 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid und 500 mg (2,30 mmol) α -Brom-4-hydroxyacetophenon werden in 40 ml Ethanol 30 Min. bei 50°C gerührt. Die Lösung wird eingeengt und der Rückstand mit Ethylacetat verrührt. Man erhält 775 mg (91 %) der Titelverbindung vom Schmp. 190°C.

13. 3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzolsulfonsäureamid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid und 520 mg (2,0 mmol) 3-Bromacetyl-benzolsulfonamid werden in 20 ml Ethanol 3 h bei 40°C gerührt. Die Lösung wird eingeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird mit 2 x 30 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Man engt ein und verreibt den amorphen Rückstand mit siedendem Ethanol.

Nach Umkristallisation aus Methylethylketon werden 356 mg (41 %) der Titelverbindung erhalten. - Schmp. 211-213°C.

14. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzolsulfonsäureamid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid und 600 mg (2,0 mmol) 4-Bromacetyl-benzolsulfonamid werden in 40 ml Ethanol 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird mit 2 x 30 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Man engt ein und kristallisiert aus 25 ml Methanol. Es werden 390 mg (49 %) der Titelverbindung erhalten. Schmp. 171-172°C.

15. 2-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl-methyl]-pyridin Hydrochlorid

730 mg (2,9 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid und 500 mg (2,9 mmol) 1-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-propan-2-on werden in 2,5 ml Ethanol auf 60°C erhitzt. Nach 4 h wird das Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und über Kieselgel chromatographiert (Tol:EA:Triethylamin = 90:10:1). Die vereinigten reinen Produktfraktionen werden in Diethylether gelöst und mit etherischer HCl versetzt. Die Titelverbindung fällt in einer Ausbeute von 440 mg (36 %) an. Schmp. 171-175°C.

16. 3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzamid

217 mg (0,55 mmol) der Verbindung 3, 88 mg (0,65 mmol) Hydroxybenztriazol und 124 mg (0,60 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 3 ml DMF gerührt. Nach 3 h bei RT versetzt man mit 3 ml eines Gemischs aus DMF und NH₃ konz. im Überschuß und rührt über Nacht nach. Es wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt, die organische Phase abgetrennt, mit 2 x 30 ml Wasser und 30 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man chromatographiert über Kieselgel (Tol:EA:AcOH = 30:20:1), engt die produkthaltigen Fraktionen ein und kristallisiert aus Ethanol. Man erhält 85 mg (40 %) der Titelverbindung vom Schmp. 180-182°C.

Ausgangsverbindungen

A. 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoesäureamid

Eine Lösung von 12,4 g (57,1 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzonitril in 50 ml Pyridin und 25 ml Triethylamin wird bis zur Sättigung mit H_2S versetzt. Man rührt 3 Tage bei RT und fällt das Produkt durch Zusatz von Wasser. Umkristallisation aus 400 ml PE/Tol. = 1:1. Man erhält 12,8 g (89 %) der Titelverbindung vom Schmp. 146-149°C.

B. 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzonitril

22,0 g (100,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd in 50 ml Pyridin werden bei RT zu einer Lösung von 7,3 g (105,0 mmol) Hydroxylamin Hydrochlorid in 25 ml Wasser getropft. Man rührt 1 h bei RT und setzt 5,0 g (20,0 mmol) CuSO₄ x 5 H₂O und 30,5 ml (220,0 mmol) Triethylamin zu. Anschließend werden 22,7 g (110,0 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 200 ml CH₂Cl₂ unter Temperaturkontrolle (≤ 30°C) zugetropft. Man rührt eine weitere h nach und zerstört den Dicyclohexylcarbodiimid-Überschuss mit Ameisensäure. Der Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat mit verdünnter HCl gewaschen. Man trocknet über MgSO₄, engt ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel (Toluol). Die reinen Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand in 80 ml Ethanol aufgenommen und das Produkt durch Zusatz von H₂O bei 10°C kristallisiert. Man erhält 17,6 g (81 %) der Titelverbindung vom Schmp. 34-35°C.

C. <u>3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd</u>

Die Darstellung der Verbindung ist literaturbekannt. Lit.: M.J. Ashton et. al.; J. Med. Chem. 37 (11) 1696-1703 (1994).

D. 2-Bromacetyl-benzoesäure

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: J. Am. Chem. Soc. 103, 5465 (1981).

E. 3-Bromacetyl-benzoesäure

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Schmied, Gröding, Monatshefte Chem. 84, 491, 496 (1953).

F. 4-Bromacetyl-benzoesäure

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: J. Med. Chem. 38, 358 (1995).

G. 2-Brom-1-(pyridin-2-yl)-ethanon Hydrobromid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: K. Schank, Chem. Ber. 102, 383 (1969).

H. 2-Brom-1-(pyridin-3-yl)-ethanon Hydrobromid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: A. Dornow et. al., Chem. Ber. <u>84</u>, 148 (1951).

I. 2-Brom-1-(pyridin-4-yl)-ethanon Hydrobromid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: G. Savotnic, G. Kempter, Pharmacy 40, 384-87 (1985).

J. <u>α-Chlor-2-hydroxyacetophenon</u>

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: K.V. Auwers, Chem. Ber. <u>59</u>, 2899 (1926).

K. α-Brom-3-hydroxyacetophenon

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: D. Durden et. al., Anal. Chem. <u>52</u>, 1815 (1980).

L. α-Brom-4-hydroxyacetophenon

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: J. Chem. Soc. 1954, 1034-37.

M. 3-Bromacetyl-benzolsulfonamid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Chem. Abstr. <u>81</u>, 169298 (1974); T. Fujikara et al., Chem. Pharm. Bull. <u>30</u>, 4092-4101 (1982).

N. 4-Bromacetyl-benzolsulfonamid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Chem. Abstr. 63, 11750j (1965).

O. 1-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-propan-2-on

13,5 g (31,7 mmol) einer 15%igen Lösung von Butyllithium in Hexan wird bei -20°C zu einer Lösung von 3,0 g (31,7 mmol) 2-Picolin in 15 ml THF getropft. Anschließend wird die Reaktionslösung bei -60°C mit 3,9 g (31,7 mmol) Chloressigsäureethylester versetzt. Man quencht mit 8,8 ml halb-konzentrierter HCl, erwärmt auf RT und extrahiert das Produkt bei pH = 8 mit Ethylacetat. Es wird eingeengt, über MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen- aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumormekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich. Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematodes, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen; oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgem können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die

• WO 98/08830 PCT/EP97/04422

22

Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 1 mg pro Sprühstoß. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie p.o. oder i.v. liegt zwischen 0,1 und 200 mg pro Applikation.

Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Lumi-nol-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. (Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 57: 47-76, 1992; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)).

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesonders neutrophilen und eosinophilen Granulozyten hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 43: 2041-2051, 1992; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 46: 512-523, 1991; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 86: 801-808, 1990; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 230: 9-14, 1993).

1. Hemmung der PDE IV-Aktivität

Methodik

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid
durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von ophiophagus hannah (King Cobra) zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammonium formiat (pH 6,0)
direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle 1, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

Tabelle 1

Hemmung der PDE IV-Aktivität

Verbindung	-log IC ₅₀	
1	6.41	
4	6.22	
5	7.07	
7	7.46	
8	7.82	
9	7.46	

<u>Patentansprüche</u>

1. Verbindungen der Formel I,

worin

- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy, 2-Indanyloxy, 2-Tetrahydronaphthalinyloxy oder 2-Norbornanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- R4 einen durch R41, R42 und R43 substituierten Phenylring bedeutet, einen durch R44, R45 und R46 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Thiophen und Furan oder einen durch R44 und R45 substituierten Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl- oxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R43 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1

- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkoxy und
- R46 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- n 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei n nicht 1 oder 2 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

- 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy oder 2-indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeuten,
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Pyrazol, Imidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
- n 0 oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

- 3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
- R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder Phenyl-1-4C-alkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol und Indolizin, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono-oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono-oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
- n 0 oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet.

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline und Isochinoline und deren Salze.

- 4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
- R1 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-5C-Cycloalkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 und R45 substituiertes Pyridin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Monooder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono-oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder

Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

n 0 oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

- 5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch I, in denen
- R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 Cyclopentyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbarnoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy bedeuten,
- n 0 oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet, sowie die Salze dieser Verbindungen.

- 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch I, in denen
- R1 Methoxy bedeutet,
- R2 Cyclopentyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und
- R44 Wasserstoff bedeuten,
- n 0 oder 1 bedeutet.

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

- 7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 8. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

WO 98/08830 PCT/EP97/04422

29

9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

9/9

FORMELBLATT

$$R1$$
 $R2$
 Z
 (II)
 O
 $R3$
 O
 $(CH2)n-R4$
 (III)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter mal Application No PCT/EP 97/04422

						.P 9//04422
A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT IN C07D277/24 C07D277/26	A61K31/425	C07D277/	30 C07D41	7/04	A61K31/44
According to	o International Patent Class	ification (IPC) or to both	national classification	on and IPC		
B. FIELDS	SEARCHED					
Minimum do IPC 6	comentation searched (cla CO7D A61K	ssification system follow	ed by classification	symbols)		
	ion searched other than mi					
Electronic da	ata base consulted during ti	he international search (name of data base	and, where practical,	search term	s used)
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO B	E RELEVANT				
Category *	Citation of document, with	indication, where appro	priate, of the releva	int passages		Relevant to claim No.
X	WO 94 12461 cited in the see claim 1	A (PFIZER IN e application	C) 9 June	1994		1-10
<u> </u>	er documents are listed in the			X Patent family m	embers are	listed in annex.
A documen	egories of cited documents it defining the general state red to be of particular relev	of the art which is not		or priority date and oited to understand invention	not in conflic I the principle	e international filing date it with the application but or theory underlying the
filing dat "L" document which is	t which may throw doubts o cited to establish the publi	on priority claim(s) or cation data of another		document of particul cannot be consider involve an inventive	ed novel or o step when t	; the claimed invention annot be considered to the document is taken alone ; the claimed invention
"O" document other me "P" document	or other special reason (as it referring to an oral disclor eans it published prior to the inte in the priority date claimed	sure, use, exhibition or		document is combi	ed to involve ned with one nation being	an inventive step when the or more other such doou- obvious to a person skilled
Date of the ac	stual completion of the inter	national search		Date of mailing of the		
	November 1997			10.	12. 97	
Name and ma	European Patent Office, NL - 2280 HV Rijewijk Tei. (+31-70) 340-2040, Fey: (+31-70) 340-3016	P.B. 5818 Patenthaan 2 Tx. 31 651 epo nl,		Authorized officer Gettins	M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

inte onal Application No PCT/EP 97/04422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9412461 A	09-06-94	AU 673569 B	14-11-96
		AU 5539694 A	22-06-94
		CA 2150812 A	09-06-94
		CN 1094028 A	26-10-94
		CZ 9501417 A	15-11-95
		EP 0672031 A	20-09-95
		FI 935379 A	03-06-94
		HU 65928 A	
		JP 8501318 T	13-02-96
		NO 952178 A	
		NZ 257955 A	
		PL 309257 A	
		ZA 9308978 A	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte: males Aktenzeichen
PCT/EP 97/04422

A. KLASS IPK 6	#FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07D277/24 A61K31/425 C07D277 C07D277/26 C07D417/06	/30 C07D417/04 A61	K31/44
Nach der Ir	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kla	ssifikation und der IPK	
B. RECHE	RCHIERTE GEBIETE		
Recherohie IPK 6	erter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb C07D A61K	ole)	
Recherohie	erte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	oweit diese unter die recherchierten Gebiet	a fallen
Während d	ier internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (l	Name der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	oe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 12461 A (PFIZER INC) 9.Jun in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1	i 1994	1-10
	The Vertification ages and the Forthermore was Sold Con-	V She Ashan Batanta - No	
L ent	itere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
"A" Veröffe aber r "E" ålteres Anme "L" Veröffe soller sol	re Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : Intlichung, die den altgerneinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dotument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen iddedatum veröffentlicht worden ist intlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsamspruch zweifelhaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer nen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie seführt) entlichung, die sich auf eine mündliche Offenberung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht entlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, ober nach beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Absohlusses der internationalen Recherche	 T' Spätere Veröffentlichung, die nach der oder dem Prioritätedatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidert, sondern nu Erfindung zugrundeliegenden Prinzipt Theorie angegeben ist die Kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung von besonderer Bede kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung von besonderer Bede kann nicht als auf erfinderischer Tätig werden, wenn die Veröffentlichung mie Veröffentlichung mie Veröffentlichung die Veröffentlichung die Veröffentlichung die Veröffentlichung die Veröffentlichung die Mitglied derselbe Absendedatum des internationalen Re 	nt worden ist und mit der ir zum Verständnis des der s oder der ihr zugrundellegenden urtung; die beanspruchte Erfindung ichten icht als neu oder auf achtet werden urtung; die beanspruchte Erfindung keit beruhend betrachtet teiner oder mehreren anderen n Verbindung gebracht wird und n nahaliegend ist n Patentfamilie ist
5	November 1997	1 0. 12. 97	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentarnt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, 584-243-70, 340-3045	Bevollmächtigter Bediensteter Gettins M	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inten nales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04422

tm Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		
WO 9412461 A	09-06-94	AU 673569 B AU 5539694 A CA 2150812 A CN 1094028 A CZ 9501417 A EP 0672031 A FI 935379 A HU 65928 A JP 8501318 T NO 952178 A NZ 257955 A PL 309257 A ZA 9308978 A	14-11-96 22-06-94 09-06-94 26-10-94 15-11-95 20-09-95 03-06-94 28-07-94 13-02-96 01-08-95 28-05-96 02-10-95	